

⑫ 公開特許公報(A) 平2-218664

⑮ Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成2年(1990)8月31日

C 07 D 207/14

6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全11頁)

⑭ 発明の名称 光学活性な3-アミノピロリジン化合物の製造法

⑰ 特 願 平1-38060

⑱ 出 願 平1(1989)2月17日

⑲ 発 明 者 北 條 剛 埼玉県上尾市今泉262-28
 ⑲ 発 明 者 横 山 保 群馬県伊勢崎市長沼町639-8
 ⑲ 発 明 者 中 園 数 彦 埼玉県深谷市見晴町4-24
 ⑲ 発 明 者 岡 田 ま す 美 埼玉県深谷市上柴町西3-17-13
 ⑲ 出 願 人 東京化成工業株式会社 東京都北区豊島6丁目15番9号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

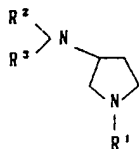
明 細 書

1. 発明の名称

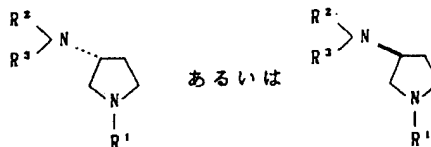
光学活性な3-アミノピロリジン化合物の
製造法

2. 特許請求の範囲

1 一般式:



(式中、R¹はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基又はベンズヒドリル基を、R²は水素原子、低級アルキル基、又はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基を、R³は水素原子、又は低級アルキル基を表す)で表されるラセミ体(±)-3-アミノピロリジン化合物を、光学活性なカルボン酸を分割剤として用いて光学分割する事を特徴とする一般式:

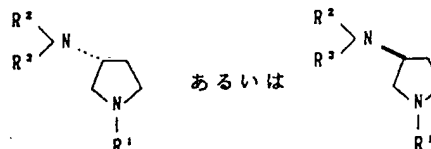


あるいは

で表される3Rあるいは3Sの立体配置を有する光学活性な3-アミノピロリジン化合物の製造法。

2 R¹がベンジル基、R²、R³が水素原子であり、分割剤が光学活性な酒石酸である請求項1記載の製造法。

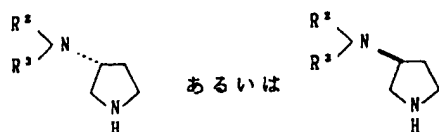
3 一般式:



あるいは

(式中、R¹はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基又はベンズヒドリル基を、R²は水素原子、低級アルキル基、又はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基を、R³は水素原子、低級アルキル基、又はアミノ

保護基を表す〕で表される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物あるいはそのプロトン酸塩を接触水素還元することを特徴とする一般式：



〔式中、 R^1 、 R^2 は上記と同じに定義される〕で表される3Rあるいは3Sの立体配置を有する光学活性な3-アミノピロリジン化合物又はそのプロトン酸塩の製造法。

4 プロトン酸が塩酸、臭化水素酸及び酢酸よりなる群より選ばれる請求項3記載の製造法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、合成原料として有用な、殊に農薬、医薬のような生理活性物質をつくる構成要素として用いられる、3Rあるいは3Sの立体配置を有する光学活性な3-アミノピロリジン化合物の

唆されている〔J. Med. Chem., 31, 1586(1988)〕。

しかしながらこの報告の中では、(3S)-3-アセトアミドピロリジンについての物性の記載はなく、ただ(3S)-1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジンについてその比旋光度の記載があるのみである。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明の目的は、光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物の製造法を開発し、その比旋光度の符号と立体配置との関係を明らかにし、光学純度の高い3-アミノピロリジン化合物の収率の高い工業的製造方法を提供することである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者等は、まず目的とする3-アミノピロリジン化合物の立体配置と比旋光度の符号との関係を明らかにするため、出発物質として光学活性な1,2,4-三置換ブタンを用い、次のようにして立体配置の定まった3-アミノピロリジンを合成した。即ち、立体配置の知られてい

製造法に関する。

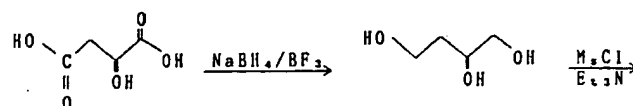
〔従来の技術〕

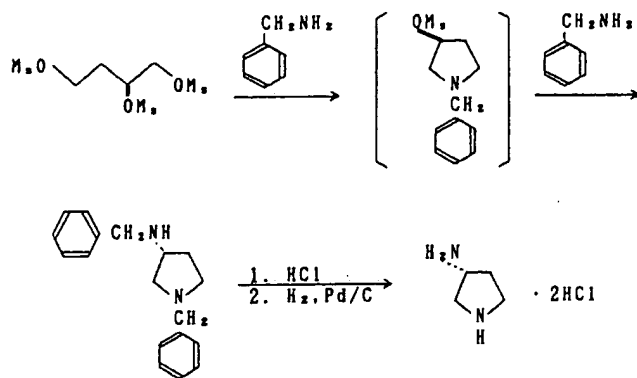
従来、光学的に不活性なラセミ体の3-アミノピロリジン化合物は、各種の方法によって合成され、例えば抗菌性を示す各種キノロンカルボン酸化合物の構成要素としてその有用性が知られている。

一方、光学活性な3-アミノピロリジン化合物は、合成上の困難さから、これまで母核の3-アミノピロリジンについても、又1-位あるいは3-位を保護した3-アミノピロリジン化合物についてもその製造方法も物性も全く知られていなかった。

僅かに(3S)-3-アセトアミドピロリジンが複雑な合成ルートによって合成されたのみである。この光学活性な(3S)-3-アセトアミドピロリジンを用いて合成されたキノロン化合物は、ラセミ体のものに比べ抗菌性において更に優れた性質を示したことが報告されており、光学活性な3-アミノピロリジン化合物の有用性が示

る天然のL-リンド酸から文献記載の方法によって(2S)-(-)-1,2,4-ブタントリオールを合成し、これを(2S)-(-)-1,2,4-トリス(メタンスルホノキシ)ブタン〔比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -24.0° (c 1.10, CHCl₃)〕とした。これを更に本発明者等がラセミ体の場合に開発した方法(特開昭62-87565)により、ベンジルアミンと反応させて光学活性な(3R)-(-)-N,N'-ジベンジル-3-アミノピロリジン〔比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -4.57° (c 10.0, EtOH)〕を得た。次に、この化合物の塩酸塩を水素還元して(3R)-(-)-3-アミノピロリジン・二塩酸塩〔比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ -1.12° (c 8.0, H₂O)〕を得た。この一連の反応によって、3-アミノピロリジン・二塩酸塩においてマイナスの符号を有するものが、3Rの立体配置を有すると確定した。上記の反応を式で示すと次の如くである。





この(2S)-(-)-1,2,4-トリス(メタンスルホノキシ)ブタンとベンジルアミンとの反応においては、中間に立体配置を保持した(3S)-1-ベンジル-3-メタンスルホノキシピロリジンが生成し、これが更にベンジルアミンと置換反応を行う際、古くからよく知られているように、立体配置の反転を伴い3R体が生成する(C.K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, Second Edition, Cornell University Press, 1969, p 519)。

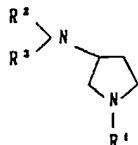
以上の如く、立体配置の定まった光学活性な

〔式中、R'はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基又はベンズヒドリル基を表す〕で表される第一アミンを、次いでアンモニア又は一般式：



〔式中、R²は水素原子、低級アルキル基、又はベンゼン環上に置換基を有してもよいベンジル基を、R³は水素原子又は低級アルキル基を表す〕で表される第一あるいは第二アミンを逐次反応させて、容易に得ることができる(特開昭63-41452 参照)。

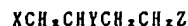
本発明者等は種々の検討の結果、一般式：



〔式中、R'はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基又はベンズヒドリル基を、R²は水素原子、低級アルキル基、又はベンゼン環上に置換基を有しても良いベンジル基を、R³は水

1,2,4-三置換ブタンから立体配置の定まった3-アミノピロリジン化合物の製造が可能となったが、実用的な観点からは、この製造に用いられる出発物質の光学活性な1,2,4-三置換ブタンの大量製造法が未開発である。そこで、本発明者等は入手が容易で、光学的に不活性な1,2,4-三置換ブタンを用いて得られるラセミ体の3-アミノピロリジン化合物に注目し、その光学分割を行うことにより、光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物を製造する方法を検討した。

ここで用いられるラセミ体の3-アミノピロリジン化合物は、本発明者等の開発した方法により、一般式：

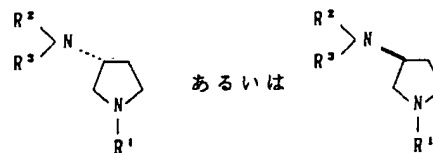


〔式中、X、Y及びZはそれぞれハロゲン原子、又はOR基(ここでRはアルカンスルホニル基あるいは芳香族スルホニル基を)を表す〕で表される1,2,4-三置換ブタンに一般式：

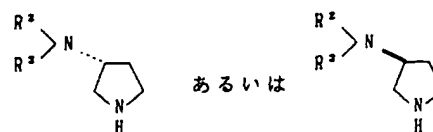


素原子又は低級アルキル基を表す)で表されるラセミ体(±)-3-アミノピロリジン化合物を、光学活性なカルボン酸を分割剤として用いて処理すると、高収率で光学分割することができ、しかも3R体及び3S体のいずれもが、高純度で効率よく得られることを見出した。

さらにまた本発明者等は、一般式：



〔式中、R'、R²は上記と同じに定義される、R³は、水素原子、低級アルキル基又はアミノ保護基を表す〕で表される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物を作り、これを接触水素還元することにより一般式：



〔式中、 R^1 , R^2 は上記と同じに定義される〕で表される光学活性な1H-3-アミノピロリジン化合物に収率よく導けることを見出した。この方法によって得られた3R体あるいは3S体の1H-3-アミノピロリジン化合物の比旋光度は、ラセミ体の1H-3-アミノピロリジン化合物そのものを光学分割して低収率ながら得られる純粋な3R体あるいは3S体のものと一致した。

即ち、かかる本発明の方法によって、初めて光学的に純度の高い1H-3-アミノピロリジン化合物を容易に且つ高収率で製造することが可能になった。

尚、水素還元される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物のうち、 R^2 がアミノ保護基である化合物は、3位のアミノ基に水素原子を有する、一般式：



〔式中、 R^1 , R^2 は上記と同じに定義される。〕

L-酒石酸の混合の割合が特に重要であり、1：1のモル比で用いるとき良好な結果が得られる。また、溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノールなどを単独に、または各種の割合に混合して用いることができる。晶析温度は、例えば-20℃から通常の溶媒の沸点の広い範囲にわたって行うことができる。また、再結晶による精製は、例えば水、メタノール、エタノールなどの溶媒を単独に又は適当な比率に混合して行うことができる。また、精製した塩はカセイソーダ、カセイカリなどの通常のアルカリ水溶液を用いて処理する時、高純度の(+)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンに収率よく導くことができる。

本発明に於いては、L-酒石酸の代わりにD-酒石酸も分割剤として好ましく用いることもできる。即ち同様な操作により、D-酒石酸と(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンとの1：1の塩が選択的に得られ、これをアルカリで処理するとき、光学純度のよい(-)-1-

で表される光学活性な3Rあるいは3Sの立体配置を有する3-アミノピロリジン化合物を、各種アミノ保護形成試剤と反応させて得ることができる。

以下、本発明の方法を具体的に説明する。例えば、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンは、分割剤としてL-酒石酸、L-(+)-マンデル酸、L-(+)-ピログルタミン酸などを用いるとき光学分割され、特にL-酒石酸を用いるとき良好な結果が得られる。

これをより詳しく述べると、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンとL-酒石酸を適当な溶媒中にて、適当な割合で混ぜ合わせると、(+)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンとL-酒石酸の塩が選択的かつ高収率で析出する。その塩を適当な溶媒を用いて再結晶した後、適当なアルカリにより処理すると、光学活性な(+)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンを純粋に収率よく得ることができる。ここで、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンと

ベンジル-3-アミノピロリジンが得られる。

ここで得られた(+)-あるいは(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンの立体配置は、それぞれの化合物あるいはそれらの塩酸塩を接触水素還元し、対応する光学活性な3-アミノピロリジンあるいはその塩酸塩に導き、立体配置の定まった(3R)-あるいは(3S)-3-アミノピロリジン、あるいはその塩酸塩と比旋光度の符号を比較して確定した。即ち、光学活性な1-ベンジル-3-アミノピロリジンの立体配置と符号の関係は(3S)-(+)-あるいは(3R)-(-)である。

更にまた、本発明の方法によれば、上に述べた方法を組み合わせることにより、光学純度のよい3R体と3S体とを効率よく分割して得ることもできる。例えば、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンにL-酒石酸を加え、(3S)-(+)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンとL-酒石酸との塩を分離して、常法により(3S)-(+)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン

を得る。次に、母液をアルカリで処理し、得られた油状物に D-酒石酸を作用させると、(3R)-(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンと D-酒石酸との 1:1 の塩が得られ、これより高純度の (3R)-(-)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンを得ることができる。

このように得られた 3R 体あるいは 3S 体の 3-アミノピロリジン化合物に各種アミノ保護形成試剤を反応させると、立体配置を保持した 3R 体あるいは 3S 体の 3 位のアミノ基を保護した 3-アミノピロリジン化合物を得ることができる。ここで、アミノ保護形成基の具体例としては、ホルミル基、アセチル基、モノクロロアセチル基、ジクロロアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基、アセトアセチル基、フェニルアセチル基、フェノキシアセチル基、プロピオニル基、3-フェニルプロピオニル基、ブチリル基、ベンゾイル基、p-アニソイル基の如きアシル基、エトキシカルボニル基、 β , β , β -トリクロロエトキシカルボニル基、

ベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基のごとき置換カルボニル基、ベンゼン環上に置換基を有してもよいベンジル基、トリチル基、ベンジルオキシメチル基の如き置換メチル基が挙げられる。

更にこれらの上記 3R 体あるいは 3S 体の 3-アミノピロリジン化合物、あるいは 3 位のアミノ基を保護した 3-アミノピロリジン化合物は、接触水素還元することにより立体配置を保持した光学活性な 1H-3-アミノピロリジン化合物に収率よく導くことができる。還元反応は、本発明者らによる特許開示の方法（特開昭63-41453）に従って行う事ができる。即ち、オートクレープ中で例えばメタノール、イソプロピルアルコール、水などの溶媒を単独であるいは混合して用い、触媒として例えば 5% Pd-C などを目的物に対して 1~20% 程度用いて行うことができる。本反応は、40~150℃の温度で数 kg/cm² 程度の加圧下で進行し、通常 2~12 時間で完結する。触媒を濾別後、溶媒を留去し、

蒸留又は再結晶することにより光学活性な 1H-3-アミノピロリジン化合物を光学純度を損なうことなく、容易に得ることができる。

〔発明の効果〕

本発明の方法により、光学活性な 3R、あるいは 3S の立体配置を有する 3-アミノピロリジン化合物及びそれらの誘導体、及びそれらのプロトン酸塩などを実用に供することが可能であり、これらの光学活性な化合物は農薬、医薬のような生理活性物質をつくるための合成原料或いは中間体として有用である。

〔実施例〕

以下本発明の製造方法の実施例を示すが、本発明の方法はこれらの実施例に限定されるものではない。

参考例 1 [(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン及び (±)-3-アミノピロリジンの製造]

(±)-3-アミノピロリジンは、1,2,4-三置換ブタンとベンジルアミンより生成した N,N'

-ジベンジル-3-アミノピロリジンを水素還元することにより（特開昭62-87565）、また、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンは、1,2,4-三置換ブタンを 1 当量のベンジルアミンと反応させた後、更にアンモニアと反応させる方法（特開昭63-41452）によって合成した。

また、(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンは、1-ベンジル-3-クロロピロリジンをフタルイミドカリウムと反応させた後、ヒドラジン分解することにより〔J. Med. Chem., 11, 1034 (1968)〕、あるいは、1-ベンジル-3-ピロリドンオキシムを接触水素還元することにより（特開昭53-28161）得ることができる。

また、最近、1-アルコキシカルボニル-3-ピロリドンオキシムを水素化ホウ素ナトリウム-塩化ニッケルで還元した後、加水分解する方法（特開昭61-57552）、又は、1-アルコキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジンをメタンスルホンクロリドと作用させた後、フタルイミドカリウムと反応させ、後に加水分解す

る方法(特開昭61-57579)、或いは、1-アルコキシカルボニル-又は、1-ベンジル-3-ピロリジンカルボキサミドをホフマン分解し、更に加水分解することにより、(±)-3-アミノピロリジン、又は(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンをそれぞれ得る方法が報告されている(特開昭63-51370)。

参考例2 [(3R)-(+) - 3-アミノピロリジン、(3S)-(-) - 3-アミノピロリジン、(3S)-(+)-3-アミノピロリジン・二塩酸塩の製造]

L-酒石酸(587g)の水(900ml)溶液に、氷冷しながら参考例1の方法で得られた(±)-3-アミノピロリジン(337g)のメタノール(900ml)溶液を滴下した。その後室温にて1~3日静置し、析出した3-アミノピロリジンとL-酒石酸との塩を順次濾取し、次の3種の結晶を得た。

結晶(1): 65g、融点187.5~188.5℃、
比旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 21.1^\circ$ (c 10.0, H₂O)。

ン・二塩酸塩(6.6g)を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 1.17^\circ$ (c 10.0, H₂O)。

NMR(DMSO-d₆): $\delta = 8.33 \sim 10.10$ (s, broad, 5H),
3.66~4.23 (m, 1H), 2.93~3.66 (m, 4H),
1.93~2.50 (m, 2H)。

IR(KBr): 3200~2800, 1590~1550 cm⁻¹ (-NH₂)。

結晶(2)(269g)を上記と同様に等量の水に溶かしてカセイソーダで処理し、得られた油層を常圧で蒸留し、3-アミノピロリジン(76g)を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} - 0.9^\circ$ (c 10.0, H₂O)。

結晶(3)(52g)を上記と同様にカセイソーダ水で処理し、得られた油層を蒸留して3-アミノピロリジン(10g)を得た。これを再度L-酒石酸と処理し、比旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 27.4^\circ$ (c 10.0, H₂O)を示す塩を得た後、カセイソーダ水で上と同様に処理して(3R)-(+) - 3-アミノピロリジンを得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 10.5^\circ$ (c 10.0, H₂O)。

NMR(CDCl₃): $\delta = 3.30 \sim 3.70$ (m, 1H), 2.43~

NMR(D₂O): $\delta = 4.40$ (s, 4H), 3.73~
4.27 (m, 1H), 3.03~3.70 (m, 4H), 1.67~
2.73 (m, 2H)。

結晶(2): 269g、比旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 26.1^\circ$ (c 10.0, H₂O)。

結晶(3): 52g、比旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 26.1^\circ$ (c 10.0, H₂O)。

結晶(1)を等量の水に加温溶解し、固形のカセイソーダ(50g)を加えた。上層に分離した油状物を分け、常圧で蒸留し、沸点158~159℃の(3S)-(-) - 3-アミノピロリジン(4.45g)を得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} - 10.5^\circ$ (c 10.0, H₂O)。

NMR(CDCl₃): $\delta = 3.30 \sim 3.70$ (m, 1H), 2.43~
2.23 (m, 4H), 1.13~2.26 (m, 2H), 1.50
(s, 2H)。

IR(neat): 3250, 1600, 870 cm⁻¹ (-NH₂)。

これをエタノールに溶かし、塩化水素ガスを通じ、析出した固体を濾取し、エタノールより再結晶して(3S)-(+)-3-アミノピロリジ

2.23 (m, 4H), 1.13~2.26 (m, 2H), 1.50
(s, 2H)。

IR(neat): 3250, 1600, 870 cm⁻¹ (-NH₂)。

実施例1 [(3S)-(+)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン及び(3S)-(-)-3-アミノピロリジンの製造]

L-酒石酸(300g)の水(1ℓ)溶液に、氷冷下、参考例1の方法で得られた(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン(352g)を加え、次いでメタノール(200 ml)を加えて室温で攪拌した。析出した固体(264g)を濾取し、50%メタノール水溶液、次いで水より二回再結晶し、(3S)-(+)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンとL-酒石酸との1:1の塩を三水和物(179g)として得た。

比旋光度 $[\alpha]_D^{25} + 20.58^\circ$ (c 3.0, H₂O)。

NMR(DMSO-d₆): $\delta = 7.27$ (s, 5H), 4.03 (s, 2H),
3.67 (s, 2H), 3.40~3.87 (m, 1H), 1.43~
3.13 (m, 6H)。

元素分析: $C_{15}H_{22}N_2O_4$ として

計算値 (%) : C 47.36, H 7.42, N 7.36

実測値 (%) : C 47.66, H 7.85, N 7.29

この塩を水酸化ナトリウム (46g) の水 (200 ml) 溶液と混ぜ、上層に遊離した油状物 (114g) を分取し、減圧蒸留して、沸点 $114 \sim 116^\circ C / 2 \text{ mmHg}$ の (3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (78.1g) を得た。

比旋光度 $(\alpha)_D^{25} +10.10^\circ$ (c 5.0, H_2O) .

NMR($CDCl_3$) : $\delta = 7.34$ (s, 5H), 3.63 (s, 2H),

$3.02 \sim 3.77$ (m, 1H), $1.01 \sim 2.97$ (m, 6H),

1.37 (s, 2H) .

IR(neat) : 3350, 3250, 1600, 880 cm^{-1} .

元素分析: $C_{15}H_{22}N_2$ として

計算値 (%) : C 74.96, H 9.15, N 15.89

実測値 (%) : C 74.98, H 10.00, N 15.46

この (3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (78g) をメタノール (80ml) に溶かし、氷冷下、23% メタノール塩酸 (125g) を加えた。減圧下、溶媒を留去して得られた油状

計算値 (%) : C 30.20, H 7.61, N 17.61

実測値 (%) : C 30.12, H 7.85, N 18.09

この二塩酸塩を28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (150g) と混合し、析出した固体を濾別し、濾液を常圧で濃縮した。更に、濃縮液を窒素雰囲気下、常圧蒸留して沸点 $158^\circ C$ の (3S)-(-) - 3 - アミノピロリジン (16.7g) を得た。比旋光度 $(\alpha)_D^{25} -10.76^\circ$ (c 10, H_2O) . このもののNMR及びIRスペクトルは、参考例2で得られた (3S)-(-) - 3 - アミノピロリジンのものと一致した。

実施例2 [(3R)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン及び (3R)-(+)-3 - アミノピロリジンの製造]

D-酒石酸 (197g) の水 (640 ml) 溶液に参考例1の方法で得られた (±) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (225g) とメタノール (128 ml) を氷冷下加えて、室温で攪拌すると、固体が析出した。一夜静置した後、析出した固体 (228g) を濾取し、水より二回再結晶して、

液体 (150g) をエタノールより結晶化させ、析出した固体を濾取し、(3S)-(+)-1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・二塩酸塩の一次晶 (93.4g) を得た。

比旋光度 $(\alpha)_D^{25} +3.63^\circ$ (c 5.0, H_2O)、融点 $184 \sim 186^\circ C$.

また、一次晶の母液を濃縮して、同様の操作により二次晶 (10.0g) を得た。全収量 103.4g.

オートクレーブ中で、この (3S)-(+)-1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・二塩酸塩 (70g) をメタノール (400 ml) と水 (100 ml) の混合液に溶かし、5% Pd-C 触媒 (3.5g) を加えて、温度 $40^\circ C$ 、水素圧 5 kg/cm^2 で 2.5 時間攪拌した。反応後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して (3S)-(+)-3 - アミノピロリジン・二塩酸塩 (43.2g) を得た。比旋光度 $(\alpha)_D^{25} +1.10^\circ$ (c 10.0, H_2O) . このもののNMR及びIRスペクトルは、参考例2で得られた (3S)-(+)-3 - アミノピロリジン・二塩酸塩のものと一致した。
元素分析: $C_{15}H_{22}Cl_2N_2$ として

(3R)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・D-酒石酸塩の三水和物 (97.9g) を得た。比旋光度 $(\alpha)_D^{25} -21.49^\circ$ (c 2.0, H_2O) .

融点 $79.5 \sim 86.5^\circ C$

NMR($DMSO-d_6$) : $\delta = 7.27$ (s, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), $3.40 \sim 3.87$ (m, 1H), $1.43 \sim 3.13$ (m, 6H) .

元素分析: $C_{15}H_{22}N_2O_7$ として

計算値 (%) : C 47.36, H 7.42, N 7.36

実測値 (%) : C 47.34, H 7.72, N 7.27

この (3R)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・D-酒石酸塩の三水和物 (88.3g) を水酸化ナトリウム (18.4g) の水 (135 ml) 溶液に加えて攪拌し、上層に遊離した油状物を分離した。これを減圧蒸留し、沸点 $98.5^\circ C / 0.8 \text{ mmHg}$ の (3R)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (35.2g) を得た。

比旋光度 $(\alpha)_D^{25} -9.77^\circ$ (c 5.0, H_2O) .

NMR($CDCl_3$) : $\delta = 7.34$ (s, 5H), 3.63 (s, 2H),

$3.02 \sim 3.77$ (m, 1H), $1.01 \sim 2.97$ (m, 6H) .

1.37(s, 2H)。

IR(neat): 3350, 3250, 1600, 880 cm^{-1} 。

元素分析: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$ として

計算値(%): C 74.96, H 9.15, N 15.89

実測値(%): C 73.80, H 9.48, N 15.10

オートクレーブ中で、この(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (35.1g) をメタノール (175 ml) に溶かし、5% Pd-C 触媒 (1.8g) を加え、温度100℃、水素圧20 kg/cm^2 で5時間攪拌した。反応後、触媒を濾別し、濾液を常圧で濃縮した。濃縮液を窒素雰囲気下で常圧蒸留して、沸点159℃の(3R)-(+) - 3 - アミノピロリジン (13.0g) を得た。

比旋光度 (α)_D²⁵ +10.5° (c 10.0, H₂O)。

このもののNMR及びIRスペクトルは、参考例2で得られた(3R)-(+) - 3 - アミノピロリジンのものと一致した。

この(3R)-(+) - 3 - アミノピロリジン (6.67g) をメタノール (20ml) に溶かし、氷冷下、23%メタノール塩酸 (25g) を滴下した。反応液を

-20℃で冷やし、析出した固体を濾取し、(3R)

-(+) - 3 - アミノピロリジン・二塩酸塩 (7.30g) を得た。比旋光度 (α)_D²⁵ -1.10° (c 10.0, H₂O)。

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2$ として

計算値(%): C 30.20, H 7.61, N 17.61

実測値(%): C 30.00, H 7.98, N 18.07

実施例3 [(3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン及び(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジンの製造)

L-酒石酸 (170g) の水 (500 ml) 溶液に参考例1の方法で得られた(±) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (200g) とメタノール (100 ml) を氷冷下加えて、攪拌した。析出した固体 (214g) を濾取し、20%メタノール水溶液より二回再結晶して、(3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・L-酒石酸塩の三水和物 (161g) を得た。

比旋光度 (α)_D²⁵ +21.83° (c 5.0, H₂O) 、

融点 83~91℃

このもののNMR及びIRスペクトルは、実施例1で得られた(3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・L-酒石酸塩のものと一致した。

この(3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・L-酒石酸塩の三水和物 (157g) を水酸化ナトリウム (40g) の水 (150 ml) 溶液と混ぜ、上層に遊離した油状物 (117g) を分けた。これを減圧蒸留して、沸点121~122℃/1.5 mmHgの(3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (73g) を得た。比旋光度 (α)_D²⁵ +10.10° (c 5.0, H₂O) 。

このもののNMR及びIRスペクトルは、実施例1で得られた(3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジンのものと一致した。

上記の(±) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (200g) とL-酒石酸 (170g) より得た(3S)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・L-酒石酸塩の結晶を分離した後の母液を濃縮し、水酸化ナトリウム (55g) を加えて攪

拌した。上層に遊離した油状物を分取し、D-酒石酸 (100g) の水 (200 ml) 溶液に加え、更にメタノール (60ml) を加えて一夜攪拌した。析出した固体 (130g) を濾取し、20%メタノール水溶液より二回再結晶し、(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・D-酒石酸塩・三水和物 (119g) を得た。

比旋光度 (α)_D²⁵ -22.01° (c 5.0, H₂O) 、

融点90~92℃。

このもののNMR及びIRスペクトルは、実施例2で得られた(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン・D-酒石酸塩・三水和物のものと一致した。

これを水酸化ナトリウム (36g) の水 (146 ml) 溶液に加え、上層に遊離した油状物を分取し、減圧蒸留して、沸点119~120℃/2 mmHgの(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (51.7g) を得た。

比旋光度 (α)_D²⁵ -9.70° (c 5.0, H₂O) 。

このもののNMR及びIRスペクトルは、実施例2

で得られた(3R)-(一)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンのものと一致した。

実施例4 [(3R)-(一)-1-ベンジル-3-アミノピロリジンの製造]

a) 参考例1の方法で得られた(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン(17.6g)をクロロホルムに溶かし、L-(+)-マンデル酸(15.2g)を加え、加熱溶解させた。徐々に室温まで冷却した後、-20℃で一夜放置し、析出した(3R)-(一)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン・L-マンデル酸塩(12.4g)を濾取した。

融点 129 ~ 131 °C。

NMR(CD₃OD) : δ = 7.37 (s, broad, 10H), 4.90 (s, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.40 ~ 3.90 (m, 1H), 1.40 ~ 3.40 (m, 6H)。

IR(KBr) : 3400, 3000 (broad), 1575, 1400 cm⁻¹。

これを水(15 ml)に懸濁させ、水酸化ナトリウム(3.2g)を加えた。ベンゼン(15 ml)を加えて分液した後、更に水相をベンゼン(10 ml)と振り混ぜて分液した。ベンゼン相を合わせ、

ム(6.1g)を加えて遊離した油状物(9.1g)を分取し、減圧蒸留して、沸点97~100 °C/2 mmHgの(3R)-(一)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン(7.2g)を得た。比旋光度 (α)_D²⁰ -7.0° (c 5.0, H₂O)。

実施例5 [(3S)-(一)-1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン、(3S)-(一)-3-アセトアミドピロリジン、(3R)-(+) -1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン、及び(3R)-(+) -3-アセトアミドピロリジンの製造]

実施例3の方法で得られた(3S)-(+) -1-ベンジル-3-アミノピロリジン(35.4g)をジクロロメタン(100 ml)に溶かし、氷冷下、アセチルクロリド(21.1g)を滴下し、室温で1時間攪拌した後、水酸化ナトリウム(10g)の水(75 ml)溶液を加えて分液した。ジクロロメタン相をとり、硫酸マグネシウム上で乾燥した後、濃縮し、残留分を減圧蒸留して、沸点164~166 °C/0.35 mmHgの(3S)-(一)-1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン(29.1g)を得た。

硫酸マグネシウム上で乾燥した後、濃縮し、更に減圧下で蒸留し、沸点100 ~ 101 °C/2 mmHgの(3R)-(一)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン(2.3g)を得た。比旋光度 (α)_D²⁰ -6.2° (c 5.0, H₂O)。

b) 参考例1の方法で得られた(±)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン(35.3g)をエタノール(100 ml)に溶かし、L-(一)-ピログルタミン酸(25.8g)を加え、加熱溶解した。徐々に室温まで冷却した後、-20℃で一夜放置し、析出した結晶(31.4g)を濾取した。これをエタノールより再結晶し、(3R)-(一)-1-ベンジル-3-アミノピロリジン・L-ピログルタミン酸塩(18.7g)を得た。

融点 160 ~ 165 °C。

NMR(CD₃OD) : δ = 7.40 (s, 5H), 3.73 (s, 2H), 3.47 ~ 4.23 (m, 2H), 1.43 ~ 3.43 (m, 10H)。
IR(KBr) : 3250, 2900 (broad), 1695, 1600, 1400 cm⁻¹。

これを水(18 ml)に溶かし、水酸化ナトリウ

比旋光度 (α)_D²⁰ -25.78° (c 1.0, CHCl₃)。

NMR(CDCI₃) : δ = 7.73 (s, 5H), 6.00 ~ 6.57 (broad, 1H), 4.17 ~ 4.73 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.23 ~ 3.17 (m, 6H)。

IR(neat) : 3250, 3050, 1640, 1540 cm⁻¹。

元素分析 : C₁₃H₁₈N₂O として

計算値 (%) : C 71.53, H 8.31, N 12.83

実測値 (%) : C 70.35, H 8.89, N 12.30

オートクレーブ中でこの(3S)-(一)-1-ベンジル-3-アセトアミドピロリジン(24.8g)をメタノール(400 ml)に溶解させ、5% Pd-C触媒(1.3g)を加えて、温度75℃、水素圧20 kg/cm²で3.5時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を濃縮し、濃縮液を減圧蒸留して、沸点134~136 °C/0.65 mmHgの(3S)-(一)-3-アセトアミドピロリジン(12.7g)を得た。

比旋光度 (α)_D²⁰ -48.92° (c 1.0, EtOH)。

NMR(CDCI₃) : δ = 6.80 ~ 7.53 (s, broad, 1H), 4.01 ~ 4.67 (m, 1H), 2.57 ~ 3.50 (m, 4H),

1.33 ~ 2.53(m, 3H), 2.00(s, 3H).

IR(neat): 3250, 3050, 1640, 1545 cm^{-1} .

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値(%): C 56.23, H 9.44, N 21.85

実測値(%): C 56.04, H 9.74, N 21.91

実施例3の方法で得られた(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン (35.4g)を用い、3S体の場合と同様の反応を行い、沸点170 ~ 174 $^{\circ}\text{C}/0.45\text{mmHg}$ の(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アセトアミドピロリジン (32.2g)を得た。

比旋光度 $(\alpha)_D^{25} +26.14^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3).

このもののNMR及びIRスペクトルは、対応する3S体のものと同一であった。

元素分析: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値(%): C 71.53, H 8.31, N 12.83

実測値(%): C 70.56, H 8.67, N 12.45

オートクレーブ中で、この(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - アセトアミドピロリジン(28.8g)を上記の3S体の場合と同様に水素還元して、沸

(92g)を50 $^{\circ}\text{C}$ でゆっくり滴下し、そのまま15分攪拌した。分液して有機相を取り、氷冷下攪拌し、析出した固体(110g)を濾取した。これをヘキサンより再結晶し、(3S)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(100.7g)を得た。融点77~78.5 $^{\circ}\text{C}$ 。
NMR(CDCl_3): $\delta = 7.73(\text{s}, 5\text{H})$, 4.37~5.17(d, broad, 1H), 3.80 ~ 4.50(m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.50~3.00(m, 6H), 1.47(s, 9H)。

IR(KBr): 3200, 1710, 1150 cm^{-1} .

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値(%): C 69.53, H 8.75, N 10.13

実測値(%): C 69.59, H 9.30, N 9.56

オートクレーブ中でこの(3S)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(98.0g)をメタノール(400 ml)に溶かし、5%Pd-C触媒(4.9g)を加え、温度60~70 $^{\circ}\text{C}$ 、水素圧10 kg/cm^2 で7時間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧で濃縮した。濃縮液

点122 ~ 124 $^{\circ}\text{C}/0.45\text{mmHg}$ の(3R)-(+) - 3 - アセトアミドピロリジン (13.0g)を得た。

比旋光度 $(\alpha)_D^{25} +48.56^{\circ}$ (c 1.0, EtOH).

このもののNMR及びIRスペクトルは、対応する3S体のものと同一であった。

元素分析: $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ として

計算値(%): C 56.23, H 9.44, N 21.85

実測値(%): C 55.93, H 9.74, N 21.55

実施例6 [(3S)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン、(3S)-(-) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン、(3R)-(+) - 1 - ベンジル - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン、(3R)-(+) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジンの製造]

実施例3の方法で得られた(3S)-(+)-1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン(70.6g)をトルエン(120 ml)に溶かし、水酸化ナトリウム(17.4g)の水(300 ml)溶液を加えた。この混合液にジ-*t*-ブチルジカーボナート(Di-*Boc*)

をイソプロピルエーテル(75ml)に溶かし、活性炭を加えて濾過した後、濾液を-20 $^{\circ}\text{C}$ にて一夜放置し、析出した固体(18.1g)を濾取した。また、母液を減圧下濃縮し、濃縮液を減圧蒸留して、沸点109 ~ 111 $^{\circ}\text{C}/2\text{mmHg}$ の無色粘稠な油状物(34.1g)を得た。この油状物は室温で結晶化した。濾取した結晶とこの固体を合わせ、(3S)-(-) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(52.2g)を得た。

融点 70~74 $^{\circ}\text{C}$ 、沸点109 ~ 111 $^{\circ}\text{C}/2\text{mmHg}$ 。

比旋光度 $(\alpha)_D^{25} -20.9^{\circ}$ (c 1.0, EtOH).

NMR(CDCl_3): $\delta = 5.20 \sim 5.60(\text{broad}, 1\text{H})$, 3.87 ~ 4.33(m, 1H), 1.60~3.43(m, 7H), 1.37(s, 9H)。

IR(neat): 3300, 1690, 1520, 1170 cm^{-1} .

元素分析: $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ として

計算値(%): C 58.04, H 9.74, N 15.04

実測値(%): C 57.69, H 9.96, N 14.68

実施例3の方法で得られた(3R)-(-) - 1 - ベンジル - 3 - アミノピロリジン(70.6g)を用

いて、3S体の場合と同様の反応を行い、(3R)-(+)-1-ベンジル-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(95.1g)を得た。融点 78~79.5℃。

このもののNMR 及びIRスペクトルは、対応する3S体のものと同一であった。

元素分析: $C_{18}H_{24}N_2O_2$ として

計算値(%): C 69.53, H 8.75, N 10.14

実測値(%): C 69.61, H 9.81, N 10.18

オートクレーブ中で、この(3R)-(+)-1-ベンジル-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(92.7g)を3S体の場合と同様に水素還元し、(3R)-(+)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン(50.6g)を得た。

融点 48~50℃、沸点 117~118℃/2mmHg。

比旋光度 $(\alpha)_D^{25} +21.0^\circ$ (c 1.0, EtOH)。

このもののNMR 及びIRスペクトルは、対応する3S体のものと同一であった。

元素分析: $C_8H_{12}N_2O_2$ として

計算値(%): C 58.04, H 9.74, N 15.04

実測値(%): C 57.86, H 10.36, N 15.00